

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08730

研究課題名（和文）TKI時代のPh+ALLにおける多角的予後因子分析

研究課題名（英文）Multilateral prognostic factor analysis for Ph+ALL in the era of TKI

研究代表者

西脇 聡史（Nishiwaki, Satoshi）

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80753037

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：初発のPh+ALL206例の63.6%でフィラデルフィア染色体以外の付加的染色体異常を認め、構造異常で+der(22)t(9;22)を最も高頻度に認めた。+der(22)t(9;22)43例の67.4%で染色体異常が3つ以上存在する複雑核型が併存した。併存例では有意に生存率が不良で、再発までの期間が短いという特徴がみられた。多変量解析では、+der(22)t(9;22)、複雑核型単独は有意な因子ではなかったが、併存が生存に対する有意なリスク因子となった。この研究により、+der(22)t(9;22)と複雑核型の併存がPh+ALLにおける有意な予後因子であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Ph+ALLにおいて+der(22)t(9;22)と複雑核型の併存が予後不良因子であることを明らかとした。Ph+ALLでは微小残存病変など治療反応性が予後因子として重要視されてきたが、染色体異常という白血病の本質的な部分でも予後を層別化できることが示された。これは、Ph+ALLの治療の層別化につながる重要な意味を持つ。予後不良な群では同種移植を含む治療の強化により治療成績の改善を目指す一方、予後良好群では、治療強度を弱め、治療成績を維持したまま治療関連毒性を減らすことに結びつく。予後因子を明確化していくことで、個々の患者の病態に合わせた過不足ない治療選択を行うことが可能となる。

研究成果の概要（英文）：Additional chromosomal abnormalities other than the Philadelphia chromosome were found in 63.6% of 206 cases of de novo Ph+ALL. The most frequent structural abnormality was +der(22)t(9;22). Among the 43 cases with +der(22)t(9;22), 67.4% had a complex karyotype with three or more chromosomal aberrations. Coexistence of +der(22)t(9;22) and complex karyotype was associated with significantly poorer survival and shorter time to recurrence. In multivariate analysis, +der(22)t(9;22) alone or complex karyotype alone were not significant factors, but coexistence of +der(22)t(9;22) and complex karyotype was a significant risk factor for survival. This study demonstrated that the coexistence of +der(22)t(9;22) and complex karyotype was a significant prognostic factor in Ph+ALL.

研究分野：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

キーワード：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 チロシンキナーゼ阻害剤 予後因子 付加的染色体異常 +der(22)t(9;22) 複雑核型

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対してわが国では同種造血幹細胞移植が標準的に行われている。同種免疫により根治を望める一方で、移植関連死亡が一定の割合で発生する強力な治療法であり、同種移植を行わなくても予後良好な患者層を明確にする必要がある。

チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)を含む寛解導入療法により9割以上の初発Ph+ALL患者で初回寛解が得られるようになった。治療強度を弱めても寛解率の低下がないという報告がされたことから、できるだけ治療強度を下げ、治療関連死亡を減らす方向となっている。TKIにより微小残存病変(MRD)が検出されない深い寛解が得られるようになり、必ずしも第一寛解期で同種移植が必須とは考えられなくなってきた。

しかし、TKI時代のPh+ALLの予後因子は確立しておらず、同種移植によって治療成績改善が望める予後不良因子、同種移植を実施しても治療成績改善が乏しい予後不良因子を明らかにするとともに、同種移植が不要な予後良好因子を明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

わが国の代表的な白血病研究グループである成人白血病治療共同研究支援機構(JALSG)で実施されたTKI時代の3つの臨床試験データと日本造血細胞移植学会の移植登録一元管理(TRUMP)データベースを統合し、Ph+ALLの全治療期間にわたるデータを解析することで、TKI時代の予後因子を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) JALSG 臨床試験データとデータベースの統合

付随研究を立ち上げ、JALSG 試験登録症例のTRUMP ID等の追加データを収集する。その後、TRUMP データとの突き合わせを行い、統合データベースを作成する。

(2) TKI時代の予後因子

JALSG 試験とTRUMPの統合データを使用し、統計手法としてKaplan-Meier法、Cox比例ハザードモデル、競合リスクモデルを用いて予後因子を明らかにする。特に、付加的染色体異常(ACA)はPh+ALLの6割以上に認められるが、予後不良因子とする報告と予後因子にならないとする報告があり、その意義は確定していない。そのため、付加染色体の有無のみでなく、その内容を詳細に検討することで予後に影響するACAを明らかにする。

(3) TKIの種類の影響

本研究で同定した予後因子にTKIの種類が影響するかを検討する。本研究の対象となる臨床試験ではTKIとして第一世代のイマチニブと第二世代のダサチニブが使用されている。TKI別の予後を検討し、さらに、イマチニブからダサチニブへ時代が進行したことに伴い、予後が改善したかどうかについて検討する。

(4) 同種移植の適応

本研究で同定した予後因子に同種移植が影響するかを検討する。第一寛解期で同種移植を行った群と行っていない群で予後因子の影響を検討し、同種移植により予後改善が見込める因子かそうでないかを明らかにする。

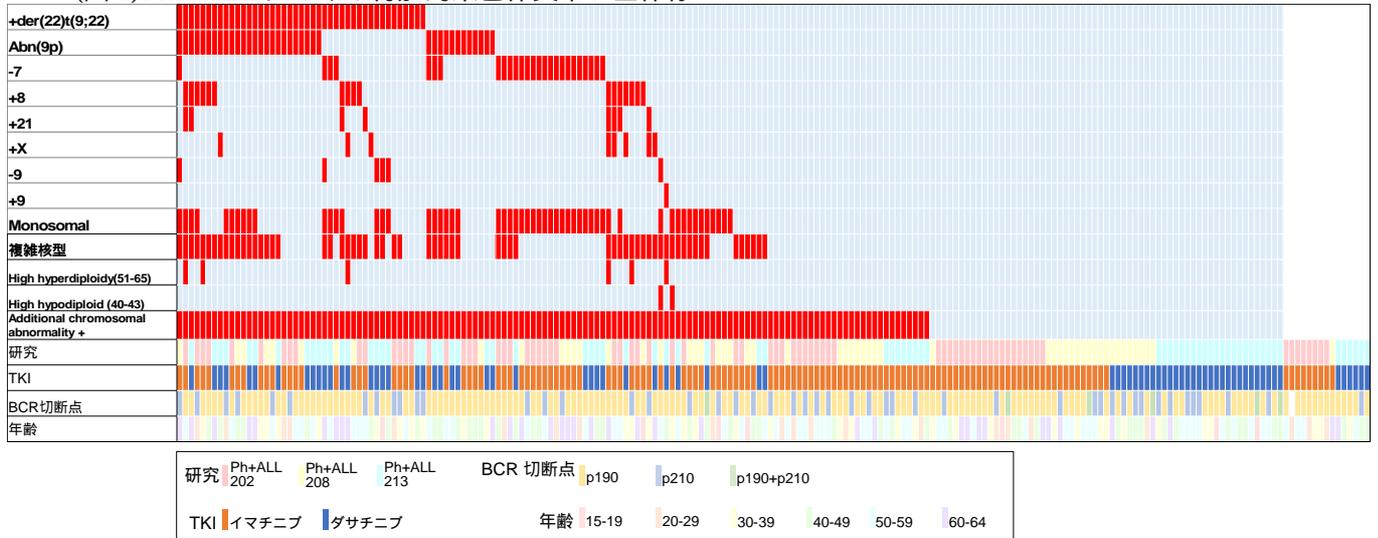
4. 研究成果

(1) JALSG Ph+ALL202 試験、Ph+ALL208 試験、Ph+ALL213 試験の試験データとTRUMP データを統合して解析する付随研究としてJALSG Ph+ALL TKI-SCT 試験を立ち上げた。各施設での倫理審査承認後、各施設からJALSG 試験登録番号TRUMP IDを日本造血細胞移植データセンター(JDCHCT)に送付し、JDCHCTでTRUMP データとJALSG 試験登録番号の突合を行った。その後、研究事務局でJALSG 試験登録番号をキーとしてJALSG 試験データとTRUMP データの統合を行い、合計で206例の統合データベースを作成した。

(2) 206例の初発Ph+ALL患者の診断時の連例中央値は45歳(四分位範囲(IQR), 36-58)、診断時の白血球数は23510/ μ l(IQR, 7500-74900)、初期治療時のTKIは132人(64.1%)でイマチニブ、74人(35.9%)でダサチニブであった。131人(64.1%)にACAがみられ、最も多い構造異常は+der(22)t(9;22)で、ACAを有する患者の32.8%で認めた。また、3つ以上の染色体異常を有する複雑核型はACAを有する患者の48.1%で認めた(図1)。

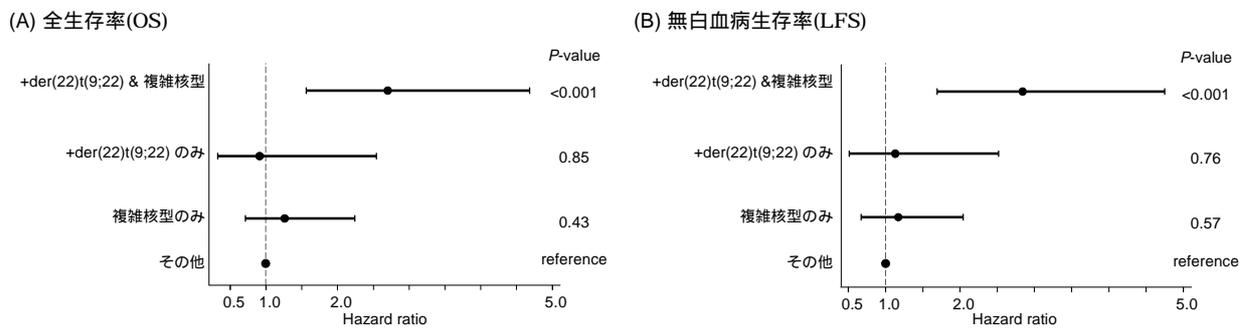
ACAに関してペアワイズ解析を行うと、+der(22)t(9;22)が9p異常、複雑核型と有意に関連していた。+der(22)t(9;22)を有する43人のうち、29人(67.4%)で複雑核型も有していた。一方、複雑核型を有する63人のうち、46%で+der(22)t(9;22)を認めた。

(図 1) Ph + ALL における付加的染色体異常の全体像



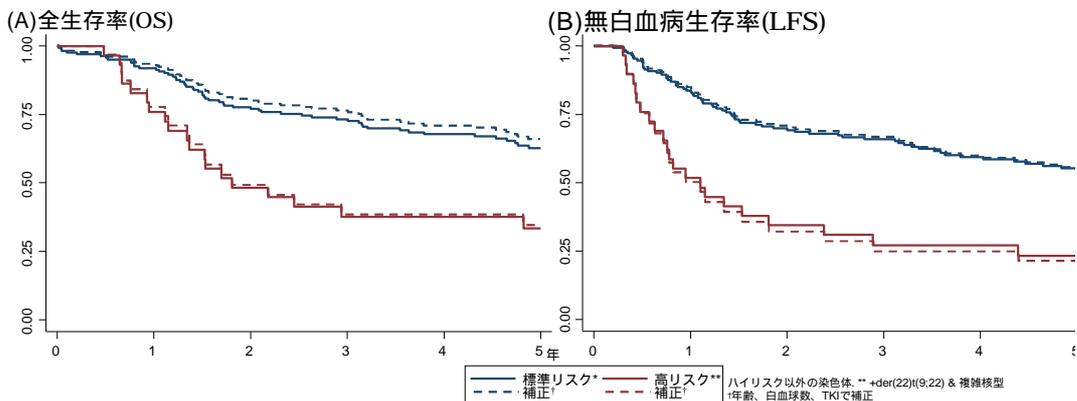
染色体異常を 1) +der(22)t(9;22)と複雑核型の併存、2)+der(22)t(9;22)のみ、3)複雑核型のみ、4)その他の 4 つのグループに分けると、全生存(OS)、無白血病生存率(LFS)ともに、1)の併存例で悪く、多変量解析では 1)の併存例は有意なリスク因子であったが、2)、3)の単独異常は有意なリスク因子とはならなかった(図 2)。

(図 2) 多変量解析における調整済みハザード比と 95%信頼区間のフォレストプロット



+der(22)t(9;22)と複雑核型の併存を高リスク、その他を標準リスクとした場合、OS、LFS ともに高リスク患者は標準リスク患者と比較して有意に悪い結果であった(図 3)。

(図 3) 付加的染色体リスク別の生存曲線



第一寛解到達率は高リスク患者と標準リスク患者で有意差はみられなかった(100% vs. 95.1%, $P=0.22$)。また、3 ヶ月時点の分子学的寛解到達率も、両群で差はみられなかった(78.2% vs. 79.8%, $P=0.86$)。しかし、第一寛解達成後に再発した患者では、寛解持続期間が高リスク患者では標準リスク患者と比較して有意に短いという特徴がみられた(0.68 年 vs. 1.1 年, $P=0.046$)。

(3) OS は初回 TKI がダサチニブの患者で、イマチニブの患者と比較して有意に高かった(5 年 OS: ダサチニブ 74.2% (95% CI, 61.7-83.1%) vs. イマチニブ 50.6% (95%CI, 41.6-59.0%), P=0.002)。染色体リスク別にみると、標準リスク患者では、ダサチニブ投与患者でイマチニブ投与患者と比較して有意に高かったが(5 年生存率: ダサチニブ 85.2% (95% CI, 72.5-92.3%) vs. イマチニブ 51.9% (95%CI, 41.7-61.2%), P=0.0005)、高リスク患者ではダサチニブ投与患者とイマチニブ投与患者で OS に有意差は認めなかった(5 年生存率: ダサチニブ 33.7% (95% CI, 9.5-60.4%) vs. イマチニブ 31.3% (95%CI, 11.4-53.7%), P=0.55)。

LFS でも同様に、初回 TKI がダサチニブの患者で、イマチニブの患者と比較して高い傾向を認めた(5年 LFS: ダサチニブ 55.7% (95% CI, 42.6-66.9%) vs. イマチニブ 47.6% (95%CI, 38.5-56.2%), P=0.07)。染色体リスク別にみると、標準リスク患者では、ダサチニブ投与患者でイマチニブ投与患者と比較して高い傾向を認めたが(5 年生存率: ダサチニブ 65.4% (95% CI, 49.8-77.2%) vs. イマチニブ 49.3% (95%CI, 38.9-58.9%), P=0.06)、高リスク患者ではダサチニブ投与患者とイマチニブ投与患者で LFS に有意差は認めなかった(5 年生存率: ダサチニブ 19.2% (95% CI, 3.3-45.0%) vs. イマチニブ 25.0% (95%CI, 7.8-45.0%), P=0.54)。

(4) 高リスク患者の OS は、同種移植時点で打ち切った場合にも、低リスク患者の OS より悪い結果であった(1 年補正 OS: 73.3% (95%CI, 54.6-98.3%) vs. 95.7% (95%CI, 92.0-99.5%))。

第一寛解期同種移植例 138 例でも、高リスク患者の OS は低リスク患者よりも悪い傾向を認めた(5 年 OS: 高リスク 50.0% (95%CI, 24.5-71.0%) vs. 低リスク 71.5% (95%CI, 61.9%-79.4%), P=0.06)。

JALSG Ph+ALL202 試験と Ph+ALL208 試験を含む JALSG の保存検体の網羅的なゲノム解析を行う Ph+ALL-GWS study において新たなゲノム異常の発見とその機能解析を進められている。これと連携し、ゲノム異常に基づく Ph+ALL のリスク因子の同定を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Nishiwaki S, Yu Akahoshi Y, Morita-Fujita M, Shimizu H, Uchida N, Ozawa Y, Fukuda T, Tanaka M, Ikegami K, Ota S, Katayama Y, Takahashi S, Kawakita T, Ara T, Onizuka M, Kimura T, Tanaka J, Atsuta Y, Arai Y	4. 巻 6
2. 論文標題 Improvements in allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes for adults with ALL over the past 3 decades	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 4558-4569
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/bloodadvances.2022008032.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nishiwaki S, Sugiura I, Sato T, Kobayashi M, Osaki M, Sawa M, Adachi Y, Okabe M, Saito S, Morishita T, Kohno A, Nishiyama T, Iida H, Kurahashi S, Kuwatsuka Y, Sugiyama D, Ito S, Nishikawa H, Kiyoi H	4. 巻 -
2. 論文標題 Autologous peripheral blood stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia is safe but poses challenges for long-term maintenance of molecular remission: Results of the Auto-Ph17 study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eJHaem	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jha2.677	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nishiwaki S, Sugiura I, Fujisawa S, Hatta Y, Atsuta Y, Doki N, Kurahashi S, Ueda Y, Dobashi N, Maeda T, Taniguchi Y, Tanaka M, Kako S, Ichinohe T, Fukuda T, Ohtake S, Ishikawa Y, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y	4. 巻 -
2. 論文標題 High-risk Combinations of Additional Chromosomal Abnormalities in Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia: JALSG Ph+ALL TKI-SCT study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 HemaSphere	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yu Akahoshi, Yasuyuki Arai, Satoshi Nishiwaki, Takayoshi Tachibana, Akihito Shinohara, Noriko Doki, Naoyuki Uchida, Masatsugu Tanaka, Yoshinobu Kanda, Souichi Shiratori, Yukiyasu Ozawa, Katsuhiko Shono, Yuta Katayama, Junji Tanaka, Takahiro Fukuda, Yoshiko Atsuta, Shinichi Kako	4. 巻 56
2. 論文標題 Newly proposed threshold and validation of white blood cell count at diagnosis for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: risk assessment of relapse in patients with negative minimal residual disease at transplantation-a report from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the JSTCT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 2842-2848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-021-01422-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Satoshi Nishiwaki, Yuichi Ando	4. 巻 8
2. 論文標題 COVID-19 Pandemic and Trends in Clinical Trials: A Multi-Region and Global Perspective	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 812370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2021.812370	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishiwaki S, Sugiura I, Koyama D, Ozawa Y, Osaki M, Ishikawa Y, Kiyoi H	4. 巻 9
2. 論文標題 Machine learning-aided risk stratification in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomarker Research	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40364-021-00268-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishiwaki S, Akahoshi Y, Mizuta S, Shinohara A, Hirabayashi S, Noguchi Y, Fukuda T, Uchida N, Tanaka M, Onizuka M, Ozawa Y, Ota S, Shiratori S, Onishi Y, Kanda Y, Sawa M, Tanaka J, Atsuta Y, Kako S	4. 巻 5
2. 論文標題 Measurable residual disease affects allogeneic hematopoietic cell transplantation in Ph+ ALL during both CR1 and CR2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 584-592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020003536	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Nishiwaki S, Sugiura I, Fujisawa S, Hatta Y, Doki N, Kurahashi S, Ueda Y, Dobashi N, Maeda T, Taniguchi Y, Tanaka M, Kako S, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Ohtake S, Ishikawa Y, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y
2. 発表標題 Poor Prognostic Combination of Additional Chromosomal Abnormalities in Ph+ALL (JALSG Ph+ALL TKI- SCT study)
3. 学会等名 64th ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------